INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°70

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 11, 12 E 13 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta revisão sistemática e metanálise, foram avaliados estudos que compararam a eficácia do tocilizumabe (TCZ) versus tratamento padrão (TtP), isoladamente, em casos graves de COVID-19, sendo que o desfecho primário de interesse foi a mortalidade pela doença. De todos os estudos levantados, 16 foram elegíveis para o desfecho analisado, dos quais treze eram estudos retrospectivos e três prospectivos. Havia 2.488 pacientes no grupo de tratamento padrão e 1.153 pacientes no grupo tocilizumabe. Todos os pacientes incluídos na metanálise receberam TtP, e o grupo TCZ recebeu tocilizumabe, além de TtP. A hidroxicloroquina foi usada em todos os estudos incluídos, azitromicina em 6 estudos, lopinavir/ritonavir em 6 estudos, esteroides em 12 estudos, darunavir e cobicistate em 3 estudos e remdesivir em 2 estudos. A taxa de mortalidade no grupo TCZ foi de 22,4% (258/1153), e a taxa de mortalidade no grupo TtP foi de 26,21% (652/2488). Ou seja, o grupo TCZ teve 3,81% menos de mortes quando comparado ao TtP (n = 16; OR 0,57 [IC95% 0,36–0,92] p = 0,02). A análise também mostrou que, quando os esteroides são usados no tratamento de COVID-19 grave, não houve diferença estatística na mortalidade entre TCZ e TtP (n = 12; OR agrupado 0,76 [IC95% 0,47, 1,23; p = 0,27). No entanto, quando esteroides não foram utilizados, o grupo TCZ apresentou mortalidade significativamente mais baixa quando comparado ao grupo TtP (n = 4; OR agrupado 0,24 [IC 95%; 0,10–0,54] p < 0,01). A análise de sensibilidade mostrou que as tendências de mortalidade em estudos prospectivos sugerem que o grupo TCZ não apresentou diferença significativa quando comparado ao TtP (n = 3; OR agrupado 0,53 (IC95% 0,26–01,09; p = 0,08). Essa observação se dá provavelmente devido à falta de poder estatístico, uma vez que havia apenas três estudos com a população estudada. Possíveis razões de heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise (I^2 = 80%) foram: diferenças na idade, comorbidades, variabilidade no período de acompanhamento e na definição de óbito por COVID-19 e resposta ao tratamento. Os autores concluem que a adição de tocilizumabe ao padrão de atendimento reduz a mortalidade em COVID-19 grave, porém, são necessários ensaios clínicos randomizados maiores para validar esses achados.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14 de 16 critérios foram atendidos. As limitações observadas foram: Não houve lista de estudos excluídos e os autores não declararam o financiamento dos estudos individuais.

IVERMECTINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Nesta revisão sistemática rápida, o objetivo foi identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da ivermectina para a COVID-19. As autoras reportam que, após o processo de seleção, foi identificado um estudo de coorte retrospectivo ainda não publicado, em *pré-print*. O estudo apontou redução da mortalidade no grupo que recebeu ivermectina (OR: 0,27; p < 0,05) e não houve diferença quanto à taxa de extubação e tempo de

hospitalização, em relação ao grupo em tratamento padrão. Contudo, o estudo apresenta sérios problemas metodológicos, que comprometem as suas conclusões. O alto risco de viés contribui para que a certeza da evidência seja muito baixa. Também foi identificado um estudo *in vitro* apontando que a presença de ivermectina reduziu em 93% o material genético do SARS-CoV-2 em 24 horas e em 99,8% após 48 horas. Atualmente, há 29 estudos clínicos em andamento, com resultados previstos a partir de junho de 2020. Posto isso, concluem que, apesar dos resultados positivos do estudo *in vitro*, não é possível avaliar se a eficácia se repetirá no uso em humanos. Assim, com base nos resultados deste estudo, a eficácia e a segurança da ivermectina em pacientes com COVID-19 ainda são incipientes e seu uso não pode ser recomendado, até que resultados de ensaios clínicos em andamento possam ser avaliados e haja avanço no reconhecimento de sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 8 de 16 critérios foram atendidos, sendo que 3 não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Não houve protocolo para a condução da revisão, a seleção dos estudos e extração de dados não foi realizada em duplicata, não houve lista de estudos excluídos e não foram consideradas heterogeneidades nos estudos selecionados. Deve-se apontar que a quantidade de estudos produzidos sobre o tema, até o momento, é muito baixa, o que impossibilita uma avaliação robusta dos dados.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *DIVERSOS PAÍSES*

Revisão sistemática da Colaboração Cochrane, com o objetivo de avaliar se a transfusão de plasma convalescente ou imunoglobulina hiperimune é eficaz e segura no tratamento de COVID-19. Após processo de triagem e seleção, identificou-se: 20 estudos concluídos (22 registros) e 98 estudos em andamento. Identificou-se um ECR, três NRSIs (estudos de intervenção não randomizados) e 16 NRSIs não controlados, a maioria com COVID-19 grave. No total, os estudos incluíram 5443 participantes, dos quais 5211 receberam plasma convalescente. A maioria destes os participantes receberam outros tratamentos, como antivirais, antifúngicos ou antibióticos, corticosteroides, hidroxicloroquina e suporte respiratório. Não se sabe se os resultados estão relacionados à história natural da doença, ou a outro tratamento concomitante. Não foi possível concluir se o plasma convalescente tem algum efeito na mortalidade por todas as causas. O plasma convalescente pode prolongar o tempo entre a randomização ou o início do tratamento e a morte em comparação com o grupo controle, mas a evidência é muito incerta. Não foi possível concluir se o plasma convalescente tem algum efeito sobre a melhora dos sintomas clínicos em 7, 14 e 28 dias (evidência de certeza muito baixa). A notificação de eventos adversos e eventos adversos graves foi variável. No ECR e NRSIs controlados, houve relatos de eventos adversos apenas em participantes que receberam plasma convalescente, e não no grupo controle. Foi difícil verificar se desses eventos estavam relacionados à transfusão de plasma convalescente ou devido a doenças subjacentes e/ou outros tratamentos. Treze estudos (201 participantes) relataram eventos adversos (possível grau 3 ou 4). A maioria desses eventos adversos

compreendeu eventos alérgicos ou respiratórios. Portanto, ainda não é possível concluir se a terapia com plasma convalescente afeta ou não o risco de eventos adversos moderados a graves (evidência de certeza muito baixa). As evidências atualmente disponíveis sobre a segurança e a eficácia do plasma convalescente e da imunoglobulina hiperimune no tratamento de pessoas hospitalizadas com COVID-19 são de certeza muito baixa. Portanto, quaisquer conclusões tiradas com base nesses dados são de valor limitado e estão sujeitas a alterações à medida que resultados mais confiáveis se tornam disponíveis. São necessárias investigações mais aprofundadas, de preferência ensaios clínicos bem projetados, a fim de avaliar os benefícios e riscos da terapia com plasma convalescente para pessoas com COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos, sendo que 3 não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Como limitação, os autores não relataram se tinham conflito de interesses.

INTERFERONS TIPO I

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *CHINA*

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a segurança, eficácia, tolerabilidade e resultados relacionados ao tratamento de interferon (INF) do tipo I para infecção por coronavírus na prática clínica. Para tanto, foi realizada busca por dois revisores independentes nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Web of Science Database, Science Direct, Wanfang Data e China National Knowledge Infraestrutura, sem restrição de período, idioma e região. A seleção e extração dos dados foram realizadas por pares. Os paciente foram classificados em leves (RT-PCR positiva ou outros pacientes confirmados em laboratório, infectados por coronavírus ou assintomáticos) e graves (pacientes infectados por coronavírus com outras comorbidades graves, dificuldade respiratória ou falha, direta ou indiretamente transferidos para a UTI, necessitando de intubação, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea). De 1.073 artigos encontrados, apenas 15 foram incluídos, sendo três ensaios clínicos randomizados, quatro coortes retrospectivas, quatro séries de casos, uma coorte prospectiva, um estudo de uso off label, um estudo prospectivo randomizado off label e um estudo observacional retrospectivo. Os interferons tipo I parecem melhorar o desconforto respiratório, aliviar anormalidades pulmonares, apresentar melhor saturação, reduzir as necessidades de suporte suplementar de oxigênio. Também parecem ser bem tolerados e não aumentam os efeitos adversos que envolvem risco de vida. Em relação à taxa de mortalidade total, foi observado a variação entre pacientes críticos e pacientes leves. A taxa de mortalidade foi de 69,0% (intervalo de confiança de 95%: 61,2–76,8%, I^2 = 71,1%) e 11,2% (intervalo de confiança de 95%: 1,9–20,5%, I^2 = 98,5%) em pacientes críticos e com infecção leve por coronavírus, respectivamente. Ambos apresentaram alta heterogeneidade e o modelo de efeito aleatório foi utilizado. Os dados sobre IFNs nos HCoVs são limitados, heterogêneos e principalmente observacionais. Os autores concluem que os dados atuais não trazem resultados robustos sobre o uso de IFNs em HCoVs em geral ou em algum subtipo específico. Mas ainda recomendam interferons do tipo I que servem como antivirais de primeira

linha em infecções por HCoVs dentro de protocolos locais, inclusive podem ser adotados para os tratamento do SARS-CoV-2. Ensaios prospectivos randomizados e controlados são necessários para fornecer evidências mais robustas sobre esse tópico.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 6 de 16 critérios foram atendidos. São limitações desta revisão: os critérios de inclusão não incluíram todos componentes do PICO (população, intervenção, comparador e desfecho), a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; não há justificativas para os tipos de estudos incluídos; ausência de uma lista de estudos excluídos, ou de justificativas para possíveis exclusões; ausência de informações sobre as fontes de financiamento e detalhes na descrição dos estudos incluídos e ausência de avaliação individual dos potenciais riscos de viés. Os próprios autores alertam que há muitas limitações nos estudos incluídos, principalmente porque fizeram uma análise descritiva. A grande maioria dos estudos são retrospectivos ou séries de casos; há muita heterogeneidade entre os estudos, incluindo as características basais dos pacientes, tipos de estudos, comorbidades e estratégias de intervenção. Muitos desses estudos relataram o efeito do tratamento combinado e não apenas o IFN; portanto, essa conclusão deve ser interpretada com muita cautela. E por fim, foram inseridos somente dois estudos sobre tratamento para SARS-CoV-2 com INF tipo I, limitando ainda mais a extrapolação dos resultados para COVID-19.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 81 pacientes com COVID-19 e tratados com tocilizumabe (TCZ) por 28 dias. A idade média foi de 64 (58-71) anos e 69,1% dos pacientes eram do sexo masculino. O tempo médio entre o início dos sintomas da COVID-19 e a hospitalização foi de 5 (3 a 7) dias. A mortalidade hospitalar com 28 dias foi 43,2%. No dia 0 do estudo, havia um (1,2%) paciente com COVID-19 leve, 10 (12,3%) com COVID-19 moderada e 70 (86,4%) casos com COVID-19 grave. Não foram observadas diferenças na prevalência de comorbidades, taxa de obesidade, escore SOFA mediano no dia 0 entre sobreviventes e não sobreviventes. Houve diferença no tempo entre o início dos sintomas e a administração de tocilizumabe entre sobreviventes e não sobreviventes (9 [7–11] dias *vs.* 11 [9–15] dias; p = 0,038). O uso de TCZ dentro de 12 dias do início dos sintomas foi achado como prognóstico de sobrevida (OR ajustado: 0,296, IC 95%: 0,098–0,889). Um escore SOFA ≥ 8 foi associado de forma independente à mortalidade hospitalar de 28 dias (OR ajustado: 2,842, IC 95%: 1,042–7,753). Os pacientes do grupo sobrevivente apresentaram maior probabilidade de ter uma resposta clínica ao tocilizumabe no dia 28 (80,4% *vs.* 5,7%; p = < 0,001). O tempo de internação hospitalar foi maior nos sobreviventes em comparação aos não sobreviventes (27,5 [14–31] dias *vs.* 14 [9–20] dias; p < 0,001). Quatorze (17,3%) pacientes permaneciam hospitalizados ao final do estudo. Os autores concluem que a terapia com TCZ nos 12 dias seguintes ao início dos

sintomas pode ser um fator de sobrevida à COVID-19. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia clínica dessa terapia.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* , 6 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo foi a falta de um grupo controle. Além disso, os autores não relataram fatores confusão e o tempo de avaliação dos pacientes foi relativamente curto.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *ITÁLIA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 222 pacientes com COVID-19, sendo que 74 foram tratados com tocilizumabe (TCZ) e 148 receberam o tratamento convencional (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e/ou remdesivir, dependendo da recomendação do hospital). Os pacientes eram principalmente do sexo masculino (81,5%), caucasianos (82,0%) e com idade mediana de 59 (IQR, 51–70) anos. A maioria (69,8%) apresentou estágio crítico de COVID-19. Na análise de sobrevida global, a administração de TCZ mostrou uma vantagem sobre o tratamento convencional com uma taxa de risco (HR) de 0,499 (IC95% 0,262-0,952, p = 0,035) de acordo com a regressão de Cox. Em indivíduos com doença grave, a TCZ não pareceu ter nenhum efeito benéfico, enquanto exerceu uma evidente melhora em pacientes críticos. O número de doses de TCZ parece não ter impacto na sobrevida (HR 0,748, IC95% 0,201-2,785, p = 0,665), bem como no valor basal da IL-6 (HR 0,448, IC 95% 0,100–2,386, p = 0,376). A administração de TCZ foi associada com permanência hospitalar (HR 1.658 [IC 95% 1.088–2.524], p = 0.019). Como conclusão, os autores apontam a potencial eficácia do TCZ no tratamento da COVID-19, mas que estudos são necessários para confirmar os benefícios dessa terapia.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não identificaram fatores de confusão, assim como não mencionaram estratégias para lidar com eles.

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo ecológico, os autores avaliaram se países sem política nacional da vacina BCG (Bacillus Calmette-Guérin) teriam maior mortalidade por COVID-19 em comparação com países que adotam a política de vacinação. Os dados a respeito da vacinação (política atual, interrompida e nunca adotada) e de mortalidade (padronizados por população e estágio da epidemia) foram comparados por teste *t*, anova e regresso linear. Os países com uma política de vacinação BCG atual tiveram

significativamente menos mortes de COVID-19 por um milhão de habitantes. Os autores avaliaram vários modelos de regressão linear usando as mortes por COVID-19 acumuladas durante o primeiro mês de mortalidade relatada para todos os países como variável dependente e as potenciais variáveis de confusão e os dados do BCG como variáveis preditivas. A melhor combinação de variáveis foi o índice de desenvolvimento humano e a densidade populacional, que previram significativamente as mortes por COVID-19 / país / primeiro mês de mortalidade ($r^2 = 0,49$, $F (2.113) = 55,57$, $p < 0,001$). Na Europa, uma alta significância foi encontrada na correlação linear entre o a vacinação BCG e mortalidade durante o primeiro mês da pandemia ($r^2 = 0,88$; $p = 8 \times 10–7$), indicando que cada aumento de 10% no índice de BCG está associado a uma redução de 10,4% na mortalidade por COVID-19. Já no continente americano, observou-se que alguns estados do Estados Unidos (sem vacinação) foram significativamente mais afetados (t [237] = 14.274, $p < 0,001$) do que nos estados vacinados com BCG no Brasil e no México. Vale ressaltar que três estados da América Latina apresentam densidades populacionais muito superiores às dos estados norte-americanos analisados, incluindo Nova York. Os autores concluem que ensaios clínicos de vacinação com BCG são necessários para corroborar os padrões aqui detectados e para estabelecer a causalidade entre a vacinação com BCG e a proteção contra COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar estudos ecológicos. Observa-se que o estudo é bem crítico e detalhado, principalmente na avaliação de variáveis que poderiam interferir nos resultados. Os autores identificaram e controlaram diversos fatores de confusão, por meio de modelos estatísticos, no entanto, ainda assim, os achados devem ser considerados com cautela.

ENOXAPARINA, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Trata-se de relato de caso de um paciente com COVID-19 que desenvolveu uma trombose aguda da veia porta. Um homem de 27 anos de idade, da República Dominicana, sem histórico médico ou cirúrgico, apresentou-se ao pronto-socorro, com história de três dias de intensa dor abdominal sem náusea, vômito ou diarreia. Três semanas antes, ele desenvolveu febre e tosse seca, quando permaneceu em casa auto-isolado, com tratamento analgésico e antipirético. No pronto-socorro, a temperatura era de 38,8 °C, apresentava taquicardia sinusal com 150 bpm, pressão arterial de 100/75 mmHg, frequência respiratória de 15 respirações/ minuto e saturação de oxigênio 99% no ar ambiente. Seu abdômen não estava distendido, com ternura no quadrante superior direito com sinal negativo de Murphy. Não foram apreciadas massas ou hérnias inguinais. A radiografia de tórax mostrou opacidades alvéolo-intersticiais em ambos os lobos inferiores. Uma tomografia computadorizada toracoabdominal com contraste intravenoso confirmou um defeito de preenchimento sem melhora no lúmen do ramo direito da veia porta. O paciente foi internado e foi iniciada terapia com enoxaparina subcutânea 1 mg/kg duas vezes ao dia, hidroxicloroquina 400 mg, seguida de 200 mg por dia e azitromicina 500 mg diariamente. O teste RT-PCR para SARS-CoV-2 foi negativo. Os testes para etiologia infecciosa, incluindo hepatite A, B, C e HIV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus

do herpes simplex foram negativos. Testes de hipercoagulabilidade foram normais. O teste para hemoglobinúria paroxística noturna foi negativo. O paciente evoluiu favoravelmente com melhora clínica progressiva. Febre, sintomas respiratórios e dor abdominal desapareceram 7 dias após a internação. A radiografia de tórax mostrou melhora das opacidades alvéolo-intersticiais bilaterais. O paciente recebeu alta hospitalar 10 dias após a admissão com enoxaparina subcutânea 80 mg duas vezes ao dia. Quatro semanas após a alta, foi realizado o teste rápido para COVID-19 IgG/IgM, que mostrou IgG positivo e IgM negativo. A terapia anticoagulante oral com acenocumarol foi iniciada na consulta médica ambulatorial, a qual será mantida por 6 meses. Anormalidades da coagulação em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 sugerem um estado hipercoagulável e são consistentes com observações clínicas de um aumento do risco de trombose venosa associada ao COVID-19. Os autores concluem que são necessárias investigações adicionais para elucidar se pacientes ambulatoriais com COVID-19 devem receber doses profiláticas com heparina de baixo peso molecular para prevenir eventos trombóticos.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Como limitação, os autores não fazem menção de ter havido eventos adversos ao tratamento.

ILOPROSTA

RELATO DE CASO \ *INGLATERRA*

Nesse estudo, os autores relatam os casos de três homens diagnosticadas com COVID-19. Os pacientes apresentavam infiltrados pulmonares bilaterais, e hipoxemia com necessidade de 40% de fração de oxigênio inspirado (FiO_2) para manter a saturação acima de 94%. Dois pacientes apresentaram evidência clínica de isquemia digital e o terceiro desenvolveu alterações durante a internação hospitalar. Os pacientes eram todos do sexo masculino, com idade mediana de 46 anos (variação de 44 a 62), e todos eram obesos mórbidos. Antes do início do tratamento com iloprosta, o escore médio da Avaliação de Falência de Órgãos Sequenciais foi de 6 (variação de 5 a 7), e a taxa média de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) para FiO_2 foi de 155 (faixa de 152 a 158). Após uma infusão contínua de 5 dias de 0,5 mg/kg por minuto, notou-se uma melhora clínica sustentada na isquemia digital, bem como nos parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Em todos os pacientes, houve diminuição da necessidade de oxigênio, aumento da razão PaO_2/FiO_2 e normalização da frequência cardíaca até 48 horas após a interrupção da infusão de iloprosta. Nenhum paciente necessitou de ventilação mecânica durante a internação hospitalar. Um paciente teve diarreia durante a infusão que terminou com a retirada do iloprosta. Notavelmente, após a interrupção do iloprosta no dia 5, foi observada uma leve taquicardia e piora transitória dos sintomas, mas esses problemas foram resolvidos sem tratamento adicional, antes da alta, em todos os pacientes. O curso hospitalar de um paciente foi complicado por uma embolia pulmonar que exigia uma estadia mais longa, mas o paciente permaneceu estável e recebeu alta com rivaroxabana. Os autores concluem que iloprosta pode ser uma terapia adjuvante útil para a vasculopatia por COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 08/08 critérios foram atendidos. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de um relato de caso de um homem hispânico, com 45 anos de idade, sem comorbidades, com 6 dias de febre, dor de garganta, diarreia, dor nos membros inferiores, conjuntivite e exantema difuso após cuidar de sua esposa com infecção por SARS-CoV-2 duas semanas antes. A RT-PCR para detecção de SARS-CoV-2 foi positiva e a radiografia de tórax mostrou uma nebulosidade intersticial difusa típica de COVID-19. Ao exame físico na admissão apresentou febre persistente, hipotensão, taquicardia com episódios de fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, conjuntivite bilateral e não exsudativa, edema no pescoço com linfadenopatia palpável, edema periorbital com eritema subjacente, queilite labial, pápulas e placas eritematosas envolvendo as costas, palmas, pescoço, couro cabeludo, tronco anterior e coxas. Exames laboratoriais mostraram: leucocitose, linfopenia, neutrofilia, linfocitose atípica e enzimas hepáticas elevadas (AST = 96–198 U/L; ALT = 78–133 U/L). Os marcadores inflamatórios estavam elevados, incluindo velocidade de hemossedimentação de 120 mm/h, ferritina de 21 196 ng/mL, proteína C reativa de 546,7 mg /L, dímero D de 2977 ng/mL, procalcitonina de 31,79 ng/mL e interleucina-6 (IL-6) de 117 pg/mL. Assim, o paciente foi diagnosticado com síndrome inflamatória multissistêmica do tipo Kawasaki associada à COVID-19. O paciente foi submetido à terapia com dose terapêutica de heparina de baixo peso molecular, imunoglobulina intravenosa (2 g/Kg) durante 2 dias e uma dose única de 400mg intravenosa tocilizumabe (400 mg). Após as terapêuticas ele mostrou melhora clínica com defervescência, resolução de taquicardia e taquipneia, melhora na erupção cutânea, queilite e conjuntivite e marcadores inflamatórios de tendência descendente. Recebeu alta 9 dias após a internação. Os autores concluem que, embora a apresentação de Kawasakil desse paciente tenha uma forte semelhança com síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), conforme descrito recentemente em coortes pediátricas, reconhecemos que esse caso isolado pode representar um achado falso. No entanto, apresentaram este caso para aumentar a conscientização sobre uma potencial condição semelhante à MIS-C em adultos. É necessária uma investigação mais aprofundada para elucidar melhor a possibilidade de uma síndrome análoga à MIS-C em adultos associada à COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As informações sobre a condição clínica do paciente após as intervenções foram descritas superficialmente. Não houve menção sobre eventos adversos. E, por fim, os autores relatam que o paciente foi inserido em dois ensaios clínicos randomizados (NCT04369742, NCT04364737) para tratamento com COVID-19, mas não há descrição das intervenções referentes aos estudos citados.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Trata-se de revisão narrativa para apontar questões relacionadas ao plasma convalescente (PC) e seu uso na COVID-19. No estudo realizado por Shen *et al.*, o PC foi usado em 5 pacientes com COVID-19 em estado crítico, refratários ao tratamento com esteroides e antivirais. Após 12 dias do PC, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) melhorou em 4 pacientes (80%); após 2 semanas, 3 foram extubados; 3 dos 5 pacientes (60%) receberam alta hospitalar e os outros dois permaneceram estáveis após 37 dias. Em outro estudo, os pesquisadores trataram 10 pacientes com COVID-19 gravemente enfermos com terapia antiviral e esteroides, além de uma dose de 200 mL de PC com título de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:640. Entre todos os pacientes, a PC foi bem tolerada. Aumentou significativamente a concentração de anticorpos neutralizantes; dentro de 7 dias, a viremia desapareceu; os sintomas clínicos foram resolvidos em 3 dias. Embora esses estudos envolvam um pequeno número de pacientes, as informações disponíveis sugerem que a administração do PC é segura e reduz a carga viral. Em 24 de março, a Administração Americana de Alimentos e Medicamentos (FDA) publicou uma recomendação com a declaração "Pesquisa de Plasma Convalescente COVID-19 – Emergência". É importante notar que a FDA não permite o uso de PC na profilaxia. Os riscos da administração de PC são semelhantes aos do plasma padrão. Infecção por outro agente infeccioso, reações imunológicas, reações transfusionais não hemolíticas, sobrecarga circulatória associada à transfusão e lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) podem ser observadas. Não há eventos adversos graves relatados em qualquer estudo sobre PC. Alguns riscos teóricos são: o risco de o SARS-CoV-2 transmitido por transfusão, aprimoramento dependente de anticorpos (ADE) e a atenuação do desenvolvimento de uma resposta imune natural, principalmente quando administrada para profilaxia. Os autores concluem que, embora os estudos publicados sejam limitados, até o desenvolvimento de vacinas ou terapêuticas, o PC parece ser um tratamento seguro e provavelmente eficaz para pacientes críticos com COVID-19. O uso de PC deve ser incentivado a ser feito no âmbito de ensaios clínicos em cooperação com autoridades nacionais e internacionais de saúde.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores não reportaram o método de busca, nem como foram selecionados os estudos citados. No entanto, trazem recomendações práticas sobre o processo de transfusão do plasma convalescente, titulação e escolha dos doadores.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta revisão narrativa, os autores discorrem a respeito do remdesivir para tratamento da COVID-19, sob vários aspectos, sendo eles: i) uso compassivo: a maioria dos dados de uso compassivo advém de relatos de caso, com pacientes em estado grave, com resultados positivos. A Gilead, farmacêutica produtora do remdesivir, relatou que mais de 2.000 pacientes foram tratados com remdesivir por meio de uso compassivo

e programas de acesso expandido, porém os resultados clínicos desses pacientes não estão disponíveis no momento; ii) uso em ensaios clínicos: comentam o estudo publicado por Wang *et al.* cujos resultados não suportam um benefício clinicamente significativo do remdesivir em pacientes com COVID-19 grave. O efeito potencial da duração dos sintomas na eficácia justificou uma exploração adicional, realizada pelo ensaio ACTT-1. Dessa forma, o anúncio parcial dos resultados mostrou uma redução do tempo de recuperação em quatro dias, cujo maior benefício parece ser em pacientes com quadro moderado. Porém, mais análises são necessárias e o estudo ainda não está completo, tendo sido removido o cegamento após divulgação desses resultados prévios. Mencionam, ainda, o estudo conduzido por Goldman *et al.* que avaliou diferentes tempos de tratamento com o remdesivir (5 *vs* 10 dias) e que não observaram diferenças entre grupos; iii) segurança: o remdesivir parece ser seguro e bem tolerado, inclusive com baixa incidência de eventos adversos nos estudos mencionados pelos autores; iv) tratamento da COVI-19: baseado nos ensaios clínicos analisados e diversas condições clínicas dos pacientes, os autores mencionam quais estratégias foram utilizadas para cada caso; v) estudos futuros: mencionam estudos atualmente em andamento que comparam o uso do remdesivir a diversas drogas, como o SOLIDARITY, DisCoVeRy, ACTT-2, SIMPLE-2. Baseado em todos esses fatos, os autores concluem que dada a disponibilidade limitada do remdesivir, o seu uso deve ser priorizado para pacientes hospitalizados com quadro moderado, pois parece que esses pacientes obtêm o maior benefício, cujo tratamento deve durar 5 dias e que, no geral, o remdesivir é um agente terapêutico bem tolerado, com benefícios no tratamento de COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma extensa revisão da literatura sobre o uso do remdesivir para tratamento da COVID-19. Considera-se que as discussões dos autores estão coerentes com as referências apresentadas.

ANGIOTENSINA II

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ALEMANHA*

Nesta publicação, os autores relatam o uso compassivo da aplicação intravenosa de angiotensina II (ATII) em pacientes graves com COVID-19, devido à sua ação como potente vasoconstritor e por ser utilizado em pacientes que sofrem de choque séptico. Para avaliar uma potencial deficiência de ATII sérica, os autores utilizaram a concentração de dipeptidil-peptidase 3 (DPP3) como biomarcador. O tratamento compassivo com ATII foi utilizado inicialmente em quatro de um total de seis pacientes graves com COVID-19 em choque distributivo e concentrações de DPP3 superiores a 40 ng/mL. Um tratamento para o choque distributivo foi iniciado antes da infusão de ATII, com uma combinação de infusão de noradrenalina e vasopressina. Em todos os casos, a dose de infusão de noradrenalina e vasopressina foi reduzida após o início da infusão de ATII. No entanto, a taxa geral de resposta foi baixa, pois 3 dos 4 primeiros pacientes morreram durante ou logo após a administração do ATII, devido a hemorragia intracerebral grave, choque séptico causado por isquemia mesentérica ou por falência total de múltiplos órgãos. Após o uso inicial de ATII nesses quatro pacientes, os autores esperavam que a infusão de ATII em pacientes graves com COVID-19 sem choque distributivo fosse favorável. No entanto, após a morte de outros dois pacientes com COVID-19 grave devido à insuficiência respiratória total, abandonou-se o tratamento com ATII em pacientes com COVID-19 grave.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

O artigo foi publicado originalmente como uma "*research letter*", contudo trata-se do relato da experiência dos autores com o uso da angiotensina II para o tratamento da COVID-19 e por isso foi avaliado como artigo de opinião. Assim, de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, todos os critérios de avaliação (6 de 6) foram contemplados.

CORTICOSTEROIDES, HEPARINA, VITAMINA D, TOCILIZUMABE, SARILIMABE, ANAKINRA, CANAKINUMABE, TOFACITINIBE, BARICITINIBE

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Trata-se de uma revisão narrativa cujo objetivo é avaliar a lógica e a razão por trás do uso de drogas anti-reumáticas nas várias fases da COVID-19. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura por meio das bases PubMed / MEDLINE, levando em consideração artigos sobre as fases COVID-19 e o papel dos medicamentos anti-reumáticos para o tratamento da doença. A COVID-19 pode ter três fases progressivas: (1) A primeira fase é uma fase viral caracterizada por febre, fadiga, tosse seca, anosmia, ageusia, congestão nasal,diarreia, linfopenia inicial e aumento da proteína C reativa (PCR) e PT-INR; (2) A segunda fase é uma fase pulmonar caracterizada por dispneia e hipóxia; (3) A terceira fase é caracterizada pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SARS) que pode evoluir para uma manifestação clínica de vasculite com embolia, coagulação intravascular disseminada (DIC), choque séptico e acidose metabólica. Fármacos antimaláricos como cloroquina e hidroxicloroquina devem ser administrados nos estágios iniciais da doença (fase 1) a fim de impedir a evolução em direção à tempestade de citocinas. A administração de uma dosagem apropriada de vitamina D pode ser considerada nesse contexto para reduzir fatores de risco em direção à evolução desfavorável da SARS-CoV-2. Corticosteroides, heparina de baixo pelo molecular e anticorpos monoclonais como tocilizumabe, sarilimabe, anakinra, canakinumabe e inibidores de janus kinase (tofacitinibe, baricitinibe), devem ser utilizados na segunda e terceira fases da doença, caracterizadas por um aumento rápido e exponencial de interleucinas e tempestade de citocinas que levam a pneumonia intersticial, falência de múltiplos órgãos, DIC e, finalmente, morte. O uso de AINEs ainda é controverso e está sendo discutido na comunidade. Como muitas terapias utilizadas hoje são off label, para os autores é importante criar protocolos compartilhados para estabelecer o momento e a duração ideais desses diferentes tratamentos. Além disso, para estabelecê-los são necessárias revisões sistemática e metanálise.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma revisão narrativa onde os autores fazem uma avaliação abrangente de medicações que estão sendo utilizadas no tratamento da COVID-19 e em qual fase da doença devem ser utilizadas. Apesar de oportuna a indicação de terapias por fases da doença, não há orientação sobre doses, apenas duração de cada tratamento. É importante notar também que não foi discriminado o método pelo qual os artigos citados foram escolhidos e incluídos (somente mencionam a busca em bases de dados).

REFERÊNCIAS

1. Boregowda, U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Goyal H. **Addition of Tocilizumab to standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis**. July 11th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.10.20150680.
2. Brito GV, Marra LP, Medeiros FC, Matuoka JY, Parreira PCL, Riera R, *et al.* **Eficácia da Ivermectina para o Tratamento da Covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19-revisao-sistematica-rapida2/. Acessado em 13/07/2020.
3. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, *et al.* **Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review**. Cochrane database Syst Rev. 2020 Jul;7:CD013600.
4. Yu C, Kang L, Chen J, Zang N. **Evaluation of safety, efficacy, tolerability, and treatment-related outcomes of type I interferons for human coronaviruses (HCoVs) infection in clinical practice: An updated critical systematic review and meta-analysis**. Int Immunopharmacol. 2020. Disponível em: doi: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106740
5. Morrison AR, Johnson JM, Griebe KM, *et al.* **Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab**. Journal of Autoimmunity (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102512
6. Rossotti R, Travi G, Ughi N, *et al.* **Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: a comparative analysis**. Journal of Infection (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.008
7. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. **BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. PNAS (2020) Doi: https://doi.org/10.1073/pnas.2008410117
8. Franco-Moreno A, Piniella-Ruiz E, Montoya-Adarraga J, Ballano-Franco C, Alvarez-Miguel F, Peinado-Martinez C, *et al.* **Portal vein thrombosis in a patient with COVID-19**. Thromb Res [Internet]. 2020/06/13. 2020 Oct;194:150–2. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293484/
9. Moezinia CJ, Ji-Xu A, Azari A, *et al.* **Iloprost for COVID-19-related vasculopathy**. Lancet Rheumatol (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/ S2665-9913(20)30232-0
10. Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, Chong H, Meehan S, Raabe V, *et al.* **An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19**. The Lancet. 2020; 0(0). Diponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9.
11. Yiğenoğlu TN, Hacıbekiroğlu T, Berber İ, Dal MS, Baştürk A, Namdaroğlu S, *et al.* **Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19**. J Clin Apher [Internet]. 2020 Jul 9;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jca.21806
12. Davis MR, McCreary EK, Pogue JM. **That Escalated Quickly: Remdesivir's Place in Therapy for COVID-19**. Infect Dis Ther. 2020 Jul 10:1-12. doi: 10.1007/s40121-020-00318-1.
13. Heinicke U, Adam E, Sonntagbauer M, von Knethen A, Zacharowski K, Neb H. **Angiotensin II treatment in COVID-19 patients: more risk than benefit? A single-center experience**. Crit Care. 2020 Jul 9;24(1):409. doi: 10.1186/s13054-020-03143-7.
14. Valentini M, Zmerly H. **Antirheumatic drugs for COVID-19 treatment based on the phases of the disease: Current concept**. Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology. 2020; 27: 14-25. Disponível em: https://doi.org/10.15586/jptcp.v27iSP1.689.

15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 14 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia Celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de Eficácia da Vacina Oral da Pólio (VOP) na Prevenção da COVID-19 em Adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo Clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) Em Pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com Covid-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972